



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : A61K 7/06, 7/48, 31/44 A61K 31/445		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 92/21317 (43) Date de publication internationale: 10 décembre 1992 (10.12.92)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR92/00487			(74) Mandataire: BUREAU D.A. CASALONGA JOSSE; 8, avenue Percier, F-75008 Paris (FR).
(22) Date de dépôt international: 2 juin 1992 (02.06.92)			
(30) Données relatives à la priorité: 91/06746 4 juin 1991 (04.06.91)	FR		(81) Etats désignés: AT (brevet européen), BE (brevet européen), CA, CH (brevet européen), DE (brevet européen), DK (brevet européen), ES (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), GR (brevet européen), IT (brevet européen), JP, LU (brevet européen), MC (brevet européen), NL (brevet européen), SE (brevet européen), US.
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR).			Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): HOCQUAUX, Michel [FR/FR]; 70, rue du Rendez-Vous, F-75012 Paris (FR). GALEY, Jean-Baptiste [FR/FR]; 20, rue Lacépède, F-75005 Paris (FR). TERRANOVA, Eric [FR/FR]; 60, rue Maurice-Bokanowski, F-92600 Asnières (FR).			
(54) Titre: PYRIDINE 1-OXIDE BASED COMPOSITION FOR COMBATTING HAIR LOSS AND FOR INDUCING AND STIMULATING HAIR GROWTH			
(54) Titre: COMPOSITION POUR FREINER LA CHUTE DES CHEVEUX ET POUR INDUIRE ET STIMULER LEUR CROISSANCE, A BASE DE DERIVES DE PYRIDINE 1-OXYDE			
(57) Abstract			
<p>Composition for combatting hair loss and inducing and stimulating hair growth, containing a compound of formula (I) in which: R₁ and R₂ are hydrogen; an alkyl; -NHR₆ where R₆ is hydrogen; an alkyl; (a), (b) or (c), where R₇ and R₈ are an alkyl; R₄ is hydrogen; or -OR₉, -SR₉, where R₉ is an alkyl, an alkenyl, a phenylalkyl; R₄ is -NR₁₀R₁₁, where R₁₀ and R₁₁ are an alkyl, an alkenyl, a phenylalkyl, or form a heterocycle; R₃ and R₅ are hydrogen, methyl, nitro, amino, chlorine or bromine; Y is O or OSO₃. The invention also concerns cosmetically or pharmaceutically acceptable acid addition salts of the composition.</p>			
(57) Abrégé			
<p>Composition pour freiner la chute des cheveux, induire et stimuler leur croissance, contenant un composé de formule (I) dans laquelle R₁ et R₂ désignent hydrogène; alkyle; -NHR₆ où R₆ est hydrogène; alkyle; (a), (b) ou (c), où R₇ et R₈ désignent alkyle; R₄ désigne hydrogène; -OR₉, -SR₉, où R₉ désigne alkyle, alkenyle, phénylealkyle; R₄ désigne -NR₁₀R₁₁, où R₁₀ et R₁₁ désignent alkyle, alkenyle, phénylealkyle ou forment un hétérocycle; R₃ et R₅ désignent hydrogène, méthyle, nitro, amino, chlore ou brome; Y désigne O ou OSO₃, ainsi que ses sels d'addition d'acide cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptables.</p>			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FI	Finlande	ML	Mali
AU	Australie	FR	France	MN	Mongolie
BB	Burkina Faso	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BE	Belgique	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BG	Bulgarie	GR	Grèce	NO	Norvège
BJ	Bénin	HU	Hongrie	PL	Pologne
BR	Brésil	IE	Irlande	RO	Roumanie
CA	Canada	IT	Italie	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	JP	Japon	SD	Soudan
CG	Congo	KP	République populaire démocratique de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KR	République de Corée	SN	Sénégal
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SU	Union soviétique
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TC	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark	MG	Madagascar		
ES	Espagne				

Composition pour freiner la chute des cheveux et pour induire et stimuler leur croissance, à base de dérivés de pyridine 1-oxyde.

5 L'invention concerne des compositions destinées à être utilisées, notamment en application topique, pour freiner la chute des cheveux et pour induire et stimuler leur croissance, contenant des dérivés de pyridine 1-oxyde.

10 On connaît déjà dans l'état de la technique des dérivés de la pyridine 1-oxyde, notamment ceux décrits dans le brevet US-A-4.021.562, pour leurs propriétés d'agents anti-hypertenseurs.

15 Par ailleurs, on connaît certains acides pyridine 1-oxyde 3-carboxylique et leurs esters comme agents de croissance des cheveux, utilisés seuls ou en présence du 2,4-diamino 6-pipéridino pyrimidine 3-oxyde ou "Minoxidil". Ils sont décrits notamment dans les brevets japonais JP 01261321, JP 02088515, le brevet US-4.866.067, JP 01301612.

20 La demanderesse a découvert de nouvelles compositions pour le traitement et la prévention de la chute des cheveux, utilisées notamment en application topique, particulièrement efficaces pour traiter le cuir chevelu, grâce à d'autres types de composés dérivés de la pyridine 1-oxyde dont l'utilisation pour le traitement de la chute des cheveux était jusqu'à maintenant inconnue.

25 Les composés retenus par la demanderesse, en plus du fait qu'ils sont efficaces pour la repousse des cheveux, et notamment pour freiner leur chute, induire et stimuler leur croissance, sont également utilisables pour le traitement de la pelade et la dermatite desquamante.

30 L'invention a donc pour objet de nouvelles compositions pour le traitement et la prévention de la chute des cheveux, à base de composés dérivés de la pyridine 1-oxyde particuliers, définis ci-après.

35 Un autre objet concerne l'utilisation de ces composés pour la préparation d'un médicament destiné au traitement thérapeutique de la chute des cheveux.

Un autre objet encore concerne l'utilisation de ces composés pour la préparation de compositions cosmétiques et pharmaceutiques.

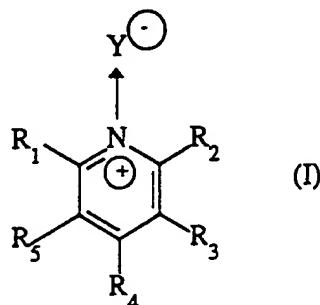
35 L'invention a également pour objet un procédé de traitement

cosmétique.

D'autres objets apparaîtront à la lecture de la description et des exemples.

5 Les compositions selon l'invention sont essentiellement caractérisées par le fait qu'elles contiennent dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé de formule suivante :

10

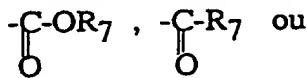


15

dans laquelle :

20

R₁ et R₂, indépendamment l'un de l'autre, désignent un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₄, un groupement -NHR₆, dans lequel R₆ désigne un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₄, un groupe choisi parmi ceux de formule :



25

$$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_7)\text{R}_8$$

où R₇ et R₈, identiques ou différents, désignent un alkyle en C₁-C₄; R₄ désigne un atome d'hydrogène; un groupe -OR₉ ou un groupe -SR₉, dans lesquels R₉ désigne un radical alkyle en C₁-C₈, alcényle en C₃-C₈, phénylalkyle en C₁-C₄;

30

R₄ peut désigner un groupement de formule -NR₁₀R₁₁ où R₁₀ et R₁₁, identiques ou différents, désignent un radical alkyle en C₁-C₈, alcényle en C₃-C₈, phénylalkyle en C₁-C₄ ou bien forment avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés, un hétérocycle choisi parmi pyrrolidino, pipéridino, morpholino, 4-alkylpipéridino, heptaméthyl-imino, ces hétérocycles pouvant contenir des radicaux alkyle en

35

C₁-C₃;

R₃ et R₅, identiques ou différents, désignent un atome d'hydrogène, un radical méthyle, un groupement nitro, un groupement amino, un atome de chlore ou de brome;

5 Y désigne O ou OSO₃.

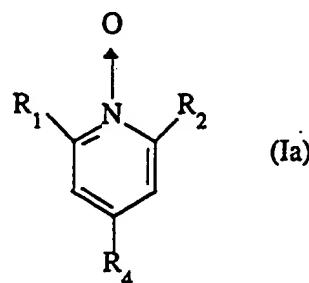
Les composés de formule (I), conformes à la présente invention, peuvent être transformés en leurs sels d'addition d'acides cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptables tels que les sels des acides sulfurique, chlorhydrique, bromhydrique, phosphorique, 10 acétique, benzoïque, salicylique, glycolique, succinique, nicotinique, tartrique, maléique, pamoïque, méthanesulfonique, picrique, lactique, etc.

Des composés homologues sont connus en eux-mêmes et ont été décrits dans les demandes de brevets DE 2.112.832, EP 067.511, FR 15 2.472.201, WO 86.026.46, EP 068.833, EP 184.322, EP 103.553, CN 85.103.357, EP 042.669, DE 2.235.746, DE 3.514.073, DE 2.165.752, le brevet US 3.826.643, US 4.021.562; dans le J. Org., Chem., 37 (23), 3584-7 (1972).

20 Ils sont notamment utilisés pour leurs propriétés hypolidémiques et antilipolytiques, comme herbicides, comme compléments alimentaires pour la nutrition des animaux, comme inhibiteurs d'ulcères ou comme agents de traitement des maladies vasculaires et dégénératrices du cerveau.

Les composés de formule :

25



30

où R₁ et R₂ désignent un groupement -NHR₆ avec R₆ ayant la désignation indiquée ci-dessus;

35 où R₄ désigne -NR₁₀R₁₁, où R₁₀ et R₁₁ ont la même signification

indiquée ci-dessus, peuvent être obtenus selon le procédé décrit dans US 4.021.562.

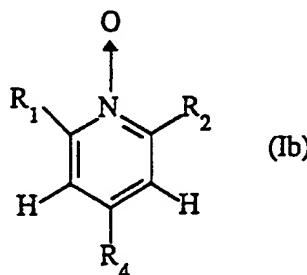
Les composés selon l'invention de formule (I), dans laquelle Y désigne un atome d'oxygène, peuvent être transformés en leurs homologues 0-sulfates par sulfatation chimique selon les méthodes classiques décrites dans la littérature (J. Med. Chem. 1983, 26, p. 1791-1793).

On utilise comme réactif de sulfatation les complexes de trioxyde de soufre-pyridine, de trioxyde de soufre-triméthylamine ou de trioxyde de soufre-éthyldiisopropylamine.

Les solvants utilisés sont de préférence le diméthylformamide, l'acétonitrile, le chloroforme ou leurs mélanges binaires. La température est de l'ordre de 0 à 25°C et le temps de réaction varie entre 1 heure et 24 heures.

Les composés préférentiels selon la présente invention sont choisis parmi ceux de formule (Ib) suivante :

20



25

dans laquelle :

R₁ et R₂ désignent simultanément NH₂;

R₄ désigne hydrogène ou le groupe -NR₁₀R₁₁ où R₁₀ et R₁₁ ont la même signification indiquée ci-dessus.

30

Les composés plus particulièrement préférés sont :

- le 2,6-diaminopyridine 1-oxyde
- le 2,6-diamino 4-pipéridinopyridine 1-oxyde.

5 Les compositions conformes à la présente invention, contenant dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé répondant à la formule (I) ou un de ses sels d'addition d'acides physiologiquement acceptables, peuvent être appliquées dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique, notamment en application topique. Elles sont destinées pour le traitement et la prévention de la chute des cheveux et notamment de la pelade, de l'alopecie ainsi que des dermatites desquamantes.

10 Ces compositions peuvent comporter, à titre de milieu physiologiquement acceptable, tout milieu approprié pour l'application topique, soit en cosmétique, soit en pharmacie, et qui soit compatible avec la substance active.

15 Les composés conformes à l'invention peuvent se trouver dans ce milieu, soit à l'état dissous, soit à l'état dispersé, notamment sous forme micronisée.

20 Les compositions destinées à être utilisées en pharmacie se présentent sous forme d'onguent, de teinture, de crème, de pommade, de poudre, de timbre, de tampon imbibé, de solution, d'émulsion ou de dispersion vésiculaire, de lotion, de gel, de spray ou de suspension. Elles peuvent être, soit anhydres, soit aqueuses, selon l'indication clinique.

25 Les composés selon l'invention sont présents dans ces compositions pharmaceutiques à des concentrations comprises entre 0,1 et 10% en poids, et en particulier comprises entre 0,2 et 5% en poids.

30 Les compositions cosmétiques sont notamment destinées à être utilisées sous forme de lotion, de gel, de savon, de shampooing, d'aérosol ou de mousse et contiennent, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels d'addition d'acides.

35 La concentration de ces composés de formule (I) dans ces compositions est, de préférence, comprise entre 0,01 et 5% en poids et en particulier entre 0,05 et 3% en poids.

Les compositions conformes à l'invention peuvent contenir différents additifs habituellement utilisés en cosmétique ou en

pharmacie et en particulier des substances actives, telles que des agents hydratants comme la thiamorpholinone et ses dérivés ou l'urée; des agents antiséborrhéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzylcystéamine, et leurs dérivés; la thioxolone.

5 Les composés conformes à l'invention peuvent être associés à des composés améliorant encore leur activité sur la repousse et/ou sur le freinage de la chute des cheveux, tels que plus particulièrement les composés suivants :

10 - les esters d'acide nicotinique, dont plus particulièrement les nicotinates d'alkyle en C₁-C₆ et notamment le nicotinate de méthyle ou d'hexyle, le nicotinate de benzyle ou de tocophérol;

15 - les agents anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens bien connus dans l'état de la technique et en particulier l'hydrocortisone, ses sels et ses dérivés, l'acide niflumique;

20 - les rétinoïdes et plus particulièrement l'acide t-trans rétinoïque appelé encore trétinoïne, l'isotrétinoïne, le rétinol ou la vitamine A et ses dérivés, tels que l'acétate, le palmitate ou le propionate, le motrétinide, l'étrétinate, le t-trans rétinoate de zinc;

25 - les agents antibactériens choisis plus particulièrement parmi les macrolides, les pyranosides et les tétracyclines et notamment l'érythromycine;

- les agents antagonistes de calcium, tels que la Cinnarizine et le Diltiazem;

30 - des hormones, telles que l'estriol ou des analogues ou la thyroxine et ses sels;

- des agents antiandrogènes, tels que l'oxendolone, la spironolactone, le diéthylstilbestrol;

- des capteurs de radicaux OH, tels que le diméthylsulfoxyde.

35 On peut également associer avec les composés de l'invention, éventuellement en mélange avec les autres, des composés tels que le Diazoxyde correspondant au méthyl-3 chloro-7[2H]benzothiadiazine-1,2,4 dioxyde-1,1; la Spiroxasone ou 7-(acétylthio)-4',5'-dihydrospiro-[androst 4-ène-17,2'-(3'H)furan]-3 one; des phospholipides, tels que la lécithine; les acides linoléique et linolénique; l'acide salicylique et ses dérivés décrits plus particulièrement dans le brevet français 2 581 542,

et plus particulièrement les dérivés d'acide salicylique porteurs d'un groupement alcanoyle ayant 2 à 12 atomes de carbone en position 5 du cycle benzénique; des acides hydroxycarboxyliques ou cétocarboxyliques et leurs esters, des lactones et leurs sels correspondants; l'anthraline, les caroténoïdes, les acides eicosatéraynoïque-5,8,11,14 ou eicosatriynoïque-5,8,11, leurs esters et amides.

5 Les composés conformes à l'invention peuvent également être associés à des agents tensio-actifs dont ceux choisis parmi les agents tensio-actifs non-ioniques et amphotères.

10 Parmi les tensio-actifs non-ioniques, on citera les polyhydroxypropyléthers décrits notamment dans les brevets français n° 1.477.048; 2.091.516; 2.169.787; 2.328.763; 2.574.786; les alkyl(C₈-C₉)phénols oxyéthylénés comportant de 1 à 100 moles 15 d'oxyde d'éthylène et de préférence 5 à 35 moles d'oxyde d'éthylène; les alkylpolyglycosides de formule :



dans laquelle n varie de 8 à 15 inclus et x de 1 à 10 inclus.

20 Parmi les agents tensio-actifs amphotères, on citera les amphocarboxyglycinates et les amphocarboxypropionates définis dans le dictionnaire CTFA, 3ème édition, 1982, et vendus, notamment, sous la dénomination MIRANOL[®] par la Société MIRANOL.

25 Les composés, selon l'invention, peuvent être introduits dans des supports qui améliorent encore l'activité au niveau de la repousse, en présentant à la fois des propriétés avantageuses sur le plan cosmétique, telles que des mélanges volatils ternaires d'alkyléther d'alkyléneglycol, en particulier d'alkyle en C₁-C₄, d'alkylène en C₁-C₄ glycol ou de dialkyléneglycol, de préférence de dialkylène en C₁-C₄ glycol, d'alcool éthylique et d'eau, le solvant glycolique désignant les 30 monoéthyléthers de l'éthyléneglycol, le monométhyléther du propyléneglycol, le monométhyléther du diéthyléneglycol.

35 Les composés conformes à l'invention peuvent également être introduits dans des supports physiologiquement acceptables gélifiés ou épaissis, tels que des supports essentiellement aqueux gélifiés par des hétérobiopolysaccharides, tels que la gomme d xanthane, les

5 scléroglucanes ou les dérivés de cellulose comme les éthers de cellulose, des supports hydroalcooliques gélifiés par des polyhydroxyéthylacrylates ou méthacrylates ou des supports essentiellement aqueux épaissis, en particulier par des acides polyacryliques réticulés par un agent polyfonctionnel, tel que les Carbopol vendus par la Société GOODRICH.

10 Les épaississants sont présents de préférence dans des proportions comprises entre 0,1 et 5% en poids et en particulier entre 0,4 et 3% en poids par rapport au poids total de la composition.

15 Ces compositions peuvent également contenir des agents conservateurs, des agents stabilisants, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsifiants, des filtres UVA et UVB, des agents antioxydants, tels que l' α -tocophérol, le butylhydroxyanisole, le butylhydroxytoluène.

20 Le milieu physiologiquement acceptable peut être constitué par de l'eau ou un mélange d'eau et d'un solvant ou un mélange de solvants, les solvants étant choisis parmi les solvants organiques acceptables sur le plan cosmétique ou pharmaceutique et choisis parmi les alcools inférieurs en C₁-C₄, les alkyléneglycols, les alkyléthers d'alkyléneglycol et de dialkyléneglycol. Les solvants, lorsqu'ils sont présents, le sont dans des proportions comprises entre 1 et 80% en poids par rapport au poids total de la composition.

25 L'invention a également pour objet un procédé de traitement cosmétique des cheveux ou du cuir chevelu, consistant à leur appliquer au moins une composition telle que définie ci-dessus, en vue d'améliorer l'esthétique de la chevelure.

30 Un autre objet de l'invention est constitué par l'utilisation de la composition contenant les composés de formule (I) définie ci-dessus, pour la préparation d'un médicament ayant pour effet d'induire ou de stimuler la croissance des cheveux et de freiner leur chute.

35 Le traitement consiste principalement à appliquer sur les zones alopéciques du cuir chevelu d'un individu, la composition telle que définie ci-dessus.

Le mode d'application préféré consiste à appliquer 1 à 2 g de la composition sur la zone alopécique, à une fréquence de une à deux

applications par jour, pendant 1 à 7 jours par semaine et ceci pendant une durée de 1 à 6 mois.

Les compositions peuvent notamment être utilisées dans le traitement de la pelade, de la chute des cheveux, des dermatites desquamantes ou de l'alopecie.

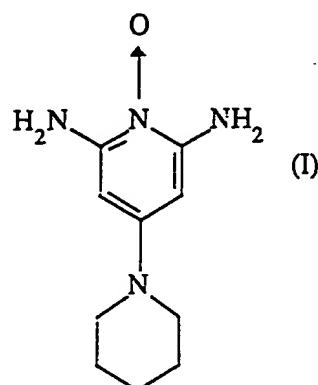
5 Les exemples suivants sont destinés à illustrer l'invention sans pour autant présenter un caractère limitatif.

EXEMPLES DE PREPARATIONEXEMPLE 12,6-diamino 4-pipéridino pyridine 1-oxyde.

5

10

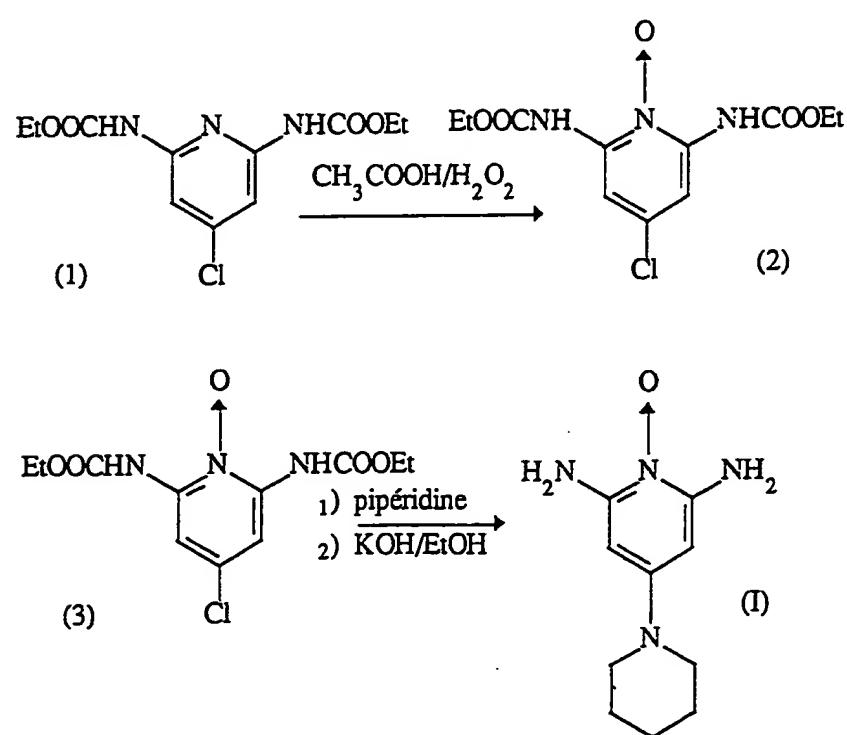
15



20

25

30



La préparation du composé (1) a été effectuée selon la méthode déjà connue (JACS 1956, 78, 4130).

5

2,6-diéthoxycarbonylamino 4-chloropyridine 1-oxyde (2)

10

On ajoute à un mélange de 40 g de 2,6-diéthoxycarbonylamino 4-chloropyridine (1) dans 400 ml d'acide acétique, 40 ml d'eau oxygénée à 30%. On agite pendant 5 heures à 70°C. On verse la solution sur 4,5 litres d'eau glacée. On filtre le produit obtenu puis on le lave avec de l'eau.

Par recristallisation dans 1,4 l d'acétone, on obtient 32 g de produit.

Rendement = 76%

P.F. = 150°C.

15

Analyse élémentaire pour $C_{11}H_{14}N_3O_5Cl$; M = 303,5

	C	H	N	O	Cl
Calculé	43,49	4,61	13,84	26,36	11,7
Trouvé	43,46	4,65	13,77	26,25	11,65

20

Les spectres RMN¹³C et de masse sont en accord avec la structure.

2,6-diamino 4-pipéridino pyridine 1-oxyde (I)

On chauffe au reflux pendant 30 heures, sous atmosphère d'argon, un mélange de 30 g de 1-oxyde de 2,6-diéthoxycarbonylamino 4-chloro pyridine 1-oxyde (2) et 250 ml de pipéridine. On met à sec le mélange réactionnel et reprend le résidu dans 600 ml d'éthanol absolu et 72 g d'hydroxyde de potassium.

5 On agite 30 heures à reflux.
Par mise à sec du mélange basique, on obtient un résidu qui, agité avec 150 ml d'eau, donne un précipité que l'on filtre et lave à l'eau.

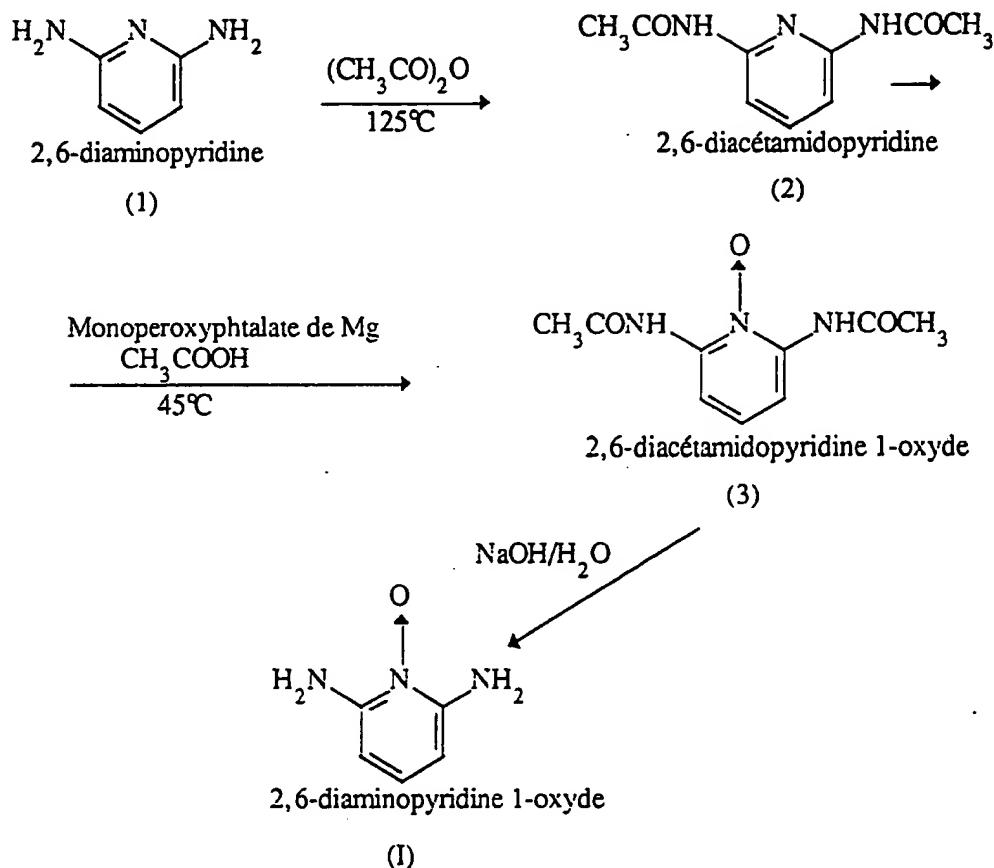
10 On reprend ce produit dans 50 ml d'acétone, le filtre, puis on le recristallise dans un mélange d'eau et d'éthanol 1/1.

15 On obtient 2,5 g de produit.
Rendement = 12%
P.F. = 260°C décomposition.

Analyse élémentaire pour $C_{10}H_{16}N_4O$; M = 208

	C	H	N	O
Calculé	57,69	7,69	26,92	7,69
20 Trouvé	57,68	7,77	27,03	7,80

Les spectres RMN 1H et de masse sont en accord avec la structure.

EXEMPLE 22,6-diamino pyridine 1-oxyde.

2,6-diacétamido pyridine (2)

On ajoute 50 g de 2,6-diamino pyridine dans 100 ml d'anhydride acétique.

5 On chauffe la solution à 125°C pendant 3 heures.

On verse la solution sur 1 litre d'eau glacée.

On filtre le précipité obtenu et lave à l'eau.

Par recristallisation dans 1,5 l d'eau et 0,1 l d'éthanol, on obtient 67 g de produit.

10 Rendement = 76%

P.F. = 206°C

Analyse élémentaire pour $C_9H_{11}N_3O_2$; M = 193

	C	H	N	O
15 Calculé	55,96	5,70	21,76	16,58
Trouvé	56,02	5,70	21,92	16,74

15 Les spectres RMN 1H et de masse sont en accord avec la structure.

2,6-diacétamido pyridine 1-oxyde (3).

On dissout 37 g de 2,6-diacétamido pyridine dans 750 ml d'acide acétique.

5 On additionne peu à peu 70 g de monoperoxyphthalate de magnésium (M.M.P.P.).

On chauffe à 45°C pendant 3 heures.

Après distillation sous vide, on additionne 800 ml d'eau au résidu.

10 On extrait le mélange pour 800 ml de dichlorométhane puis deux fois 200 ml, on lave la phase organique par de l'eau saturée en NaCl.

On sèche et évapore, le produit obtenu est repris dans 100 ml d'acétone.

Le précipité est filtré, lavé par de l'acétone.

On obtient 34,9 g.

15 Rendement = 87%.

P.F. = 213°C

Analyse élémentaire pour C₉H₁₁N₃O₃; M = 209

	C	H	N	O
20 Calculé	51,67	5,26	20,10	22,97
Trouvé	51,76	5,29	20,10	23,11

Les spectres RMN ¹H et de masse sont en accord avec la structure.

2,6-diamino pyridine 1-oxyde (I)

On dissout 34 g de 2,6-diacétamidopyridine 1-oxyde dans 200 ml
5 de soude à 10% dans l'eau.

On chauffe à reflux 3 heures.

Après acidification avec HCl dilué, le mélange est mis à sec.

On reprend le résidu par 300 ml d'éthanol et filtre sur célite.

La solution est mise à sec, le résidu empâté par le minimum
10 d'éthanol et dilué par de l'éther.

On filtre le précipité obtenu et lave à l'éther.

Rendement = 60%

P.F. = 206°C

15 Analyse élémentaire pour C₅H₇N₃O; M = 125

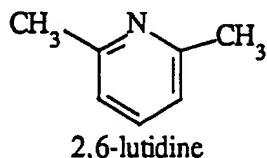
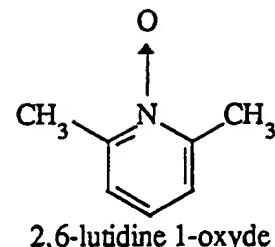
	C	H	N	O
Calculé	47,32	5,68	33,12	13,90
Trouvé	47,39	5,67	33,13	13,55

20 Les spectres RMN ¹H et de masse sont en accord avec la structure.

EXAMPLE 32,6-lutidine 1-oxyde

5

10


 $\xrightarrow{\text{H}_2\text{O}_2/\text{CH}_3\text{COOH}}$


On ajoute 5 g d'eau oxygénée à 30% dans 5 g de 2,6-lutidine en solution dans 40 ml d'acide acétique.

15

On chauffe à 70-80°C pendant 3 heures, puis on ajoute à nouveau 4 g de peroxyde d'hydrogène.

20

On maintient la température à 70-80°C pendant 9 heures.

Le mélange est concentré sous vide. On ajoute de l'eau au résidu et concentre au maximum.

Le résidu est traité par du carbonate de sodium et rendu fortement alcalin.

On additionne le minimum d'eau jusqu'à dissolution des sels formés et on extrait par du dichlorométhane.

25

La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium et mise à sec.

L'huile obtenue est distillée sous vide.

PE_{15 mmHg} = 115°C

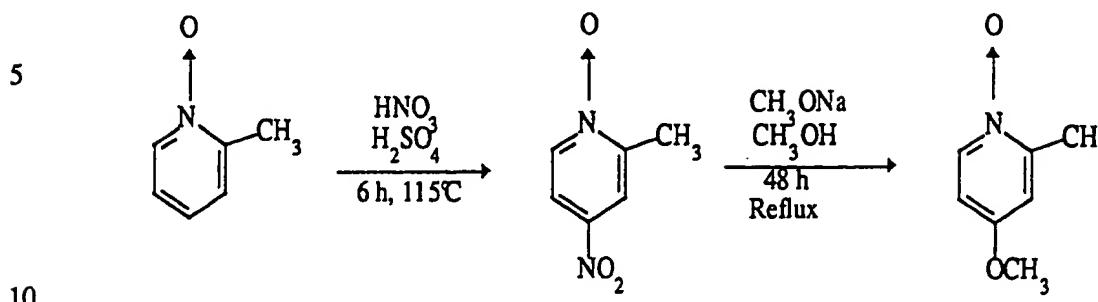
On obtient 4 g de produit.

Rendement = 70%

Analyse élémentaire pour C₇H₉NO 0,25 H₂O; M = 123

	C	H	N	O
Calculé	65,88	7,45	10,98	15,69
Trouvé	65,68	7,43	10,92	15,53

5 Les spectres RMN ¹H et de masse sont en accord avec la structure.

EXEMPLE 44-méthoxy 2-picoline N-oxydeEtape 1 : 4-nitro 2-picoline N-oxyde

Dans un mélange de 130 ml d'acide sulfurique ($d=1,83$) et 52,5 g d'acide nitrique ($d=1,4$), on introduit 50 g de 2-picoline N-oxyde.

On chauffe pendant 6 heures à 115°-120°C. Le mélange est coulé sur 1 litre d'eau et de glace.

Après neutralisation par de la soude, on extrait en 3 fois par 1 litre de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et mise à sec.

Par recristallisation dans 450 ml d'acétone, on obtient 38,5 g de produit jaune.

Rendement = 55%

P.F. = 154°C.

Analyse élémentaire pour $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3$; $M = 154$

	C	H	N	O
Calculé	46,75	3,90	18,18	31,17
Trouvé	46,85	3,94	18,08	31,10

Les spectres RMN ^1H et de masse sont conformes à la structure.

Etape 2 : 4-méthoxy 2-picoline N-oxyde

Dans une solution de 1,5 g de méthylate de sodium, on introduit 2 g de 4-nitro 2-picoline N-oxyde.

5 On chauffe pendant 48 heures à reflux. Après mise à sec du mélange réactionnel, on ajoute 30 ml de dichlorométhane et filtre le précipité de nitrite de sodium obtenu sur celite.

10 On évapore le dichlorométhane, reprend le résidu par 20 ml d'eau. Le précipité correspondant au produit de départ est éliminé. Les eaux mères sont à nouveau extraites par du dichlorométhane, concentrées et 15 précipitées par addition d'éther.

Après filtration, une deuxième purification par précipitation dichlorométhane/éther permet d'obtenir 280 mg de produit.

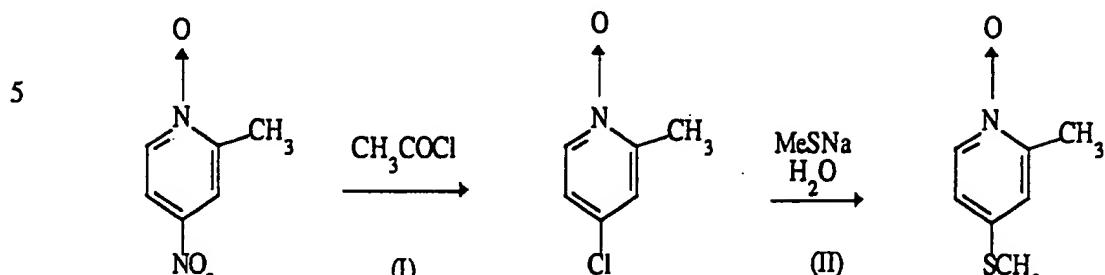
Rendement = 15%

15 P.F. = 72°C (hydrate).

Analyse élémentaire pour $C_7H_{11}NO_3$ (hydrate)

	C	H	N	O
Calculé	53,50	7,00	8,91	30,57
20 Trouvé	53,76	6,76	8,84	30,52

Les spectres RMN 1H et de masse sont en accord avec la structure.

EXEMPLE 54-thiométhoxy 2-picoline N-oxyde

10

Etape 1 : 4-chloro 2-picoline N-oxyde

On additionne 30 g de 4-nitro 2-picoline N-oxyde dans 150 ml de chlorure d'acétyle à -10°C.

15

On maintient le bain glacé pendant 1 h 30 puis laisse remonter à température ambiante. Laisser sous agitation pendant encore 1 heure. Le mélange est coulé sur 1 litre d'eau et de glace, neutralisé par de la soude et extrait par 1 litre de dichlorométhane.

20

Après mise à sec, le résidu est repris par 300 ml d'éthanol absolu.

On ajoute 35 ml d'une solution à 8 moles/l d'éthanol chlorhydrique.

La solution est évaporée sous vide, le résidu est repris par le minimum de dichlorométhane et précipité par addition d'éther isopropylique.

25

Après recristallisation dans l'acétone, on obtient :

11 g sous forme de chlorhydrate.

Rendement = 31%.

P.F. = 125°C.

Analyse élémentaire pour $C_6H_7NOCl_2$; M = 180

		C	H	N	O	Cl
	Calculé	40,00	3,89	7,78	8,89	39,44
5	Trouvé	40,06	3,90	7,82	9,05	39,29

Les spectres RMN 1H et de masse sont en accord avec la structure.

10 Etape 2 : 4-thiométhoxy 2-picoline N-oxyde

Une solution de 6 g de chlorhydrate de 4-chloro 2-picoline N-oxyde est basifiée par 3,7 ml de soude 10N. Après extraction par du dichlorométhane et mise à sec, on obtient 4 g de 4-chloro 2-picoline N-oxyde. On ajoute 15 ml d'une solution aqueuse à 15% de thiométhylate de sodium et porte à 90°C pendant 3 heures.

Après extraction par 100 ml de dichlorométhane, lavage à l'eau, les phases organiques sont séchées sur sulfate de sodium et évaporées à sec.

Le résidu huileux obtenu est précipité par de l'éther, puis lavé à l'éther. On obtient 1,3 g.

Rendement = 29%

P.F. = 70°C.

20 Analyse élémentaire pour C_7H_9NOS ; M = 155

		C	H	N	O	S
	Calculé	54,19	5,81	9,03	10,32	20,65
25	Trouvé	54,19	5,87	8,91	10,45	20,56

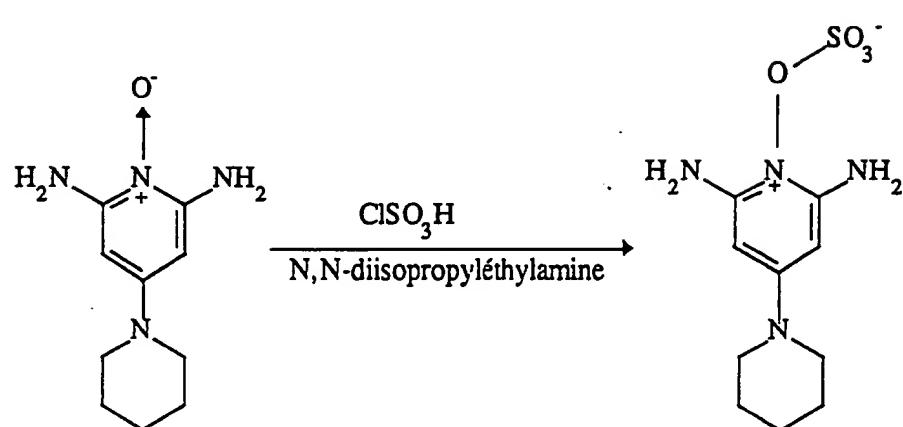
30 Les spectres RMN 1H et de masse sont en accord avec la structure.

EXEMPLE 62,6-diamino 4-pipéridino 1-sulfooxy pyridine

5

10

15



20

Mode opératoire :

On dissout 1,2 ml de N,N-diisopropyléthylamine dans 10 ml de chloroforme et on refroidit à -5°C.

On introduit alors doucement 0,2 ml d'acide chlorosulfonique en maintenant la température en dessous de 0°C.

On agite 30 minutes à 0°C, puis on ajoute 0,21 g de 2,6-diamino 4-pipéridinopyridine N-oxyde. On ajoute ensuite 0,7 ml de N,N-diisopropyléthylamine pour ramener le milieu à un pH basique. On agite 1 h 30 entre 0 et + 5°C.

25

On évapore sous vide le milieu réactionnel sans chauffer puis on reprend l'huile obtenue avec un minimum d'acétonitrile glacé. On ajoute alors 4 volumes d'eau et on refroidit dans la glace. On filtre le solide blanc obtenu et on le sèche sous vide pour obtenir 0,13 g du produit attendu.

30

Rendement = 45%

P.F. = 165°C (décomposition)

Analyse élémentaire pour $C_{10}H_{16}N_4O_4S$; 0,3 H_2O ; $M = 288$

	C	H	N	O	S
Calculé	41,23	5,63	19,24	23,09	10,99
Trouvé	41,05	5,62	19,06	23,20	11,06

5

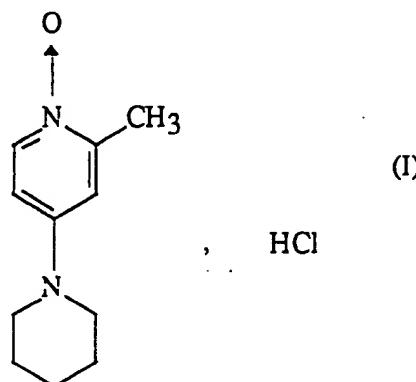
Les spectres RMN 1H et de masse sont en accord avec la structure.

EXEMPLE 74-pipéridino 2-méthylpyridine N-oxyde

(sous forme de chlorhydrate)

5

10

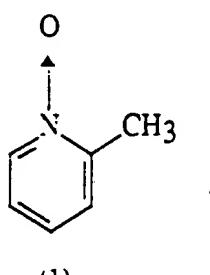
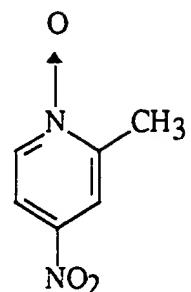


HCl

15

Ce produit est obtenu en plusieurs étapes selon le schéma réactionnel suivant :

20

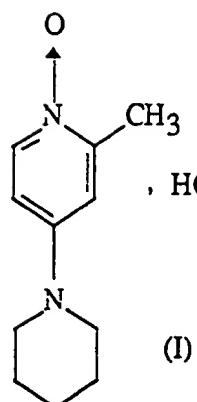

 $\xrightarrow{\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4}$


(2)

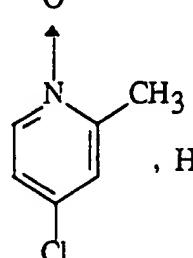
25

(a) CH_3COCl
(b) HCl/EtOH

30



(c) pipéridine/ H_2O
(d) EtOH/HCl



(c) pipéridine/ H_2O
(d) EtOH/HCl

Etape 1 : 4-nitro 2-méthyl pyridine N-oxyde (2)

Dans un mélange refroidi de 130 ml d'acide sulfurique ($d = 1,83$) et de 52,5 g d'acide nitrique ($d = 1,4$), on introduit peu à peu 50 g de 2-picoline N-oxyde (1). On chauffe lentement jusqu'à 115-120°C, et laisse 10 heures à cette température. Après refroidissement, le mélange est coulé sur 1 litre d'eau glacée. La solution est neutralisée par addition de carbonate de sodium. On extrait en trois fois par 300 ml de dichlorométhane. Après évaporation du solvant, le produit est recristallisé dans 450 ml d'acétone.

On obtient 38,5 g de produit jaune.

P.F. = 154°C

Rendement = 54%.

Analyse élémentaire pour $C_6H_6N_2O_3$; $M = 154$

15

	C	H	N	O
Calculé	46,75	3,9	18,18	31,17
Trouvé	48,85	3,94	18,08	31,10

20

Les spectres RMN 1H et de masse sont conformes à la structure.

Etape 2 : 4-chloro 2-méthyl pyridine N-oxyde (chlorhydrate) (3)

25 Dans 150 ml de chlorure d'acétyle, maintenu à 10°C, on introduit 30 g de 4-nitro 2-méthyl pyridine N-oxyde (2). On agite 30 minutes à -10°C, puis on laisse remonter à température ambiante en maintenant le bain glacé; on agite encore pendant 2 heures.

30 On coule le mélange sur 1 litre d'eau glacée, puis neutralise par une solution de soude 1N.

La solution est extraite par 3 fois 300 ml de dichlorométhane, séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. Le résidu est repris par 300 ml d'éthanol absolu; on ajoute 35 ml d'une solution éthanolique d'acide chlorhydrique 8 moles/litre.

35 Le mélange est mis à sec, dissous dans le minimum de dichloro-

méthane et précipité par de l'éther isopropylique.

Après filtration, le produit est recristallisé dans 500 ml d'acétone.

On obtient 11 g de produit blanc.

P.F. = 125°C

5 Rendement = 31%.

Analyse élémentaire pour $C_6H_7NOCl_2$; M = 180

		C	H	N	O	Cl
10	Calculé	40,00	3,89	7,78	8,89	39,44
	Trouvé	40,06	3,90	7,82	9,05	39,29

15 Les spectres RMN ^{13}C et de masse sont en accord avec la

structure.

Etape 3 : 4-pipéridino 2-méthyl pyridine N-oxyde (chlorhydrate) (I)

20 On introduit 5 g de 4-chloro 2-méthyl pyridine N-oxyde (3) dans un mélange de 30 ml de pipéridine et 60 ml d'eau. On laisse à reflux pendant 21 heures.

25 Après mise à sec, le résidu est repris par 100 ml d'eau puis extrait par 3 fois 75 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont lavées par de l'eau, séchées sur sulfate de sodium. Le produit obtenu, après évaporation du solvant, est solubilisé dans 15 ml d'éthanol. On ajoute 2 ml d'acide chlorhydrique en solution éthanolique à 8 moles/litre. Après évaporation du solvant, le produit est précipité par addition d'éther. On filtre et on lave à l'éther.

On obtient 1,1 g de produit blanc.

30 P.F. = 180°C

Rendement = 17%.

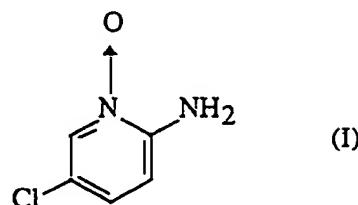
Analyse élémentaire pour $C_{11}H_{16}N_2OCl$; $M = 228,5$

5		C	H	N	O	Cl
	Calculé	57,77	7,44	12,26	7,00	15,54
	Trouvé	57,68	7,40	12,48	7,09	15,47

Les spectres RMN 1H et ^{13}C et de masse sont conformes à la structure.

EXEMPLE 82-amino 5-chloro pyridine N-oxyde

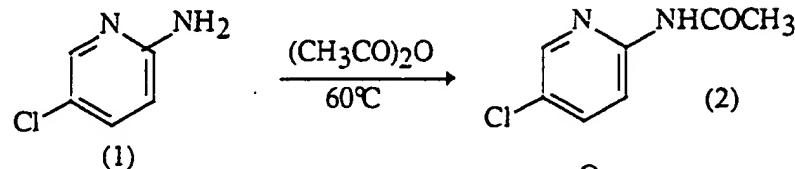
5



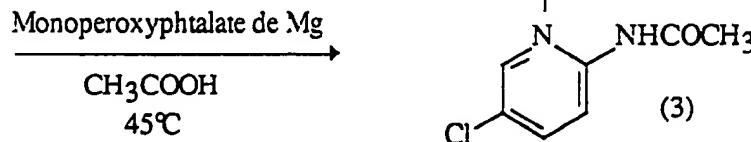
10

Le produit est obtenu en plusieurs étapes selon le schéma réactionnel suivant :

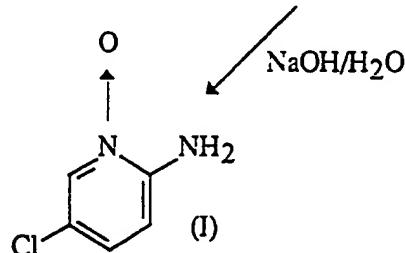
15



20



25



30

Etape 1 : 2-acétamino 5-chloro pyridine (2)

35

On introduit 10 g de 2-amino 5-chloro pyridine (1) dans 20 ml d'anhydride acétique. Le mélange est chauffé lentement jusqu'à 60°C et maintenu 1 heure à cette température. Après refroidissement, on coule la solution sur 200 ml d'eau glacée. Le précipité formé est filtré, lavé à l'eau et recristallisé dans 140 ml d'eau et 90 ml d'éthanol.

On obtient 11,8 g de produit blanc.

P.F. = 172°C

Rendement = 89%.

5 Analyse élémentaire pour $C_7H_7N_2OCl$; M = 170,5

10

	C	H	Cl	N	O
Calculé	49,28	4,14	20,78	16,42	9,38
Trouvé	49,11	4,14	20,59	16,41	9,50

15 Les spectres RMN 1H et de masse sont conformes à la structure.

Etape 2 : 2-acétamino 5-chloro pyridine N-oxyde (3)

20

5 g de 2-acétamino 5-chloro pyridine (2) sont solubilisés dans 100 ml d'acide acétique.

25

On introduit à température ambiante 10,5 g de monoperoxyde phtalate de magnésium. On chauffe pendant 5 heures à 45°C. Le mélange est coulé sur 500 ml d'eau puis extrait par 3 fois 150 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont lavées par 3 fois 100 ml d'eau saturée en chlorure de sodium contenant un peu de bisulfite de sodium, puis séchées sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, le produit obtenu est recristallisé dans 80 ml d'acétone.

On obtient 3,7 g de produit blanc.

P.F. = 156°C

Rendement = 67%.

30 Analyse élémentaire pour $C_7H_7N_2O_2Cl$; M = 186,5

	C	H	N	O	Cl
Calculé	45,06	3,78	15,01	17,15	19,00
Trouvé	44,94	3,88	14,91	16,99	18,87

Les spectres RMN ^1H et de masse sont conformes à la structure.

Etape 3 : 2-amino 5-chloro pyridine N-oxyde (I)

5 2 g de 2-acétamino 5-chloro pyridine N-oxyde (3) sont introduits dans 40 ml d'une solution aqueuse de soude à 10%. On chauffe 2 heures à reflux. Après refroidissement, le précipité obtenu est filtré puis recristallisé dans 15 ml d'eau.

On obtient 0,9 g de produit blanchâtre.

10 P.F. = 200°C

Rendement = 58%.

Analyse élémentaire pour $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_2\text{OCl}$; M = 144,5

15		C	H	N	O	Cl
	Calculé	41,54	3,49	19,38	11,07	24,52
	Trouvé	41,58	3,48	19,33	11,3	24,59

Les spectres RMN ^1H et de masse sont conformes à la structure.

EXEMPLE DE COMPOSITION 1

On prépare la composition suivante :

5	- 2,6-diamino 4-pipéridino pyridine 1-oxyde	2,0 g
	- Propylèneglycol	20,0 g
	- Ethanol à 95°	50,0 g
	- Eau	qsp 100,0 g

10 Cette composition se présente sous forme de lotion.

EXEMPLE DE COMPOSITION 2

15 On prépare la composition suivante :

- 2,6-diamino pyridine 1-oxyde	1,0 g
- Ethanol à 95°	65,0 g
- Eau	qsp 100,0 g

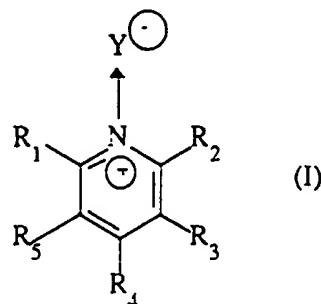
20 Cette composition se présente sous forme de lotion.

1 à 2 ml de cette lotion sont appliqués sur les zones alopéciques du cuir chevelu à raison de deux applications par jour, le matin et le soir pendant 4 mois de traitement.

REVENDICATIONS

1. Composition pour freiner la chute des cheveux et pour induire et stimuler leur croissance, caractérisée par le fait qu'elle contient dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé de formule suivante :

10

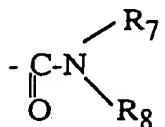
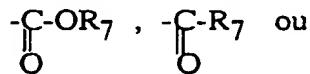


dans laquelle :

15

R₁ et R₂, identiques ou différents, désignent un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₄, un groupement -NHR₆, où R₆ désigne un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₄, ou l'un des groupes de formules suivantes :

20



25

dans lesquelles R₇ et R₈, identiques ou différents, désignent un alkyle en C₁-C₄;

R₄ désigne un atome d'hydrogène; un groupe -OR₉ ou -SR₉, dans lequel R₉ désigne un radical alkyle en C₁-C₈, alcényle en C₃-C₈, phénylalkyle en C₁-C₄; ou bien

30

R₄ désigne un groupement -NR₁₀R₁₁ où R₁₀ et R₁₁, identiques ou différents, désignent un radical alkyle en C₁-C₈, alcényle en C₃-C₈, phénylalkyle en C₁-C₄ ou forment avec l'atome d'azote un hétérocycle choisi parmi pyrrolidino, pipéridino, morpholino, 4-alkylpipéridino, ledit hétérocycle pouvant contenir des radicaux alkyle en C₁-C₃;

35

R₃ et R₅, identiques ou différents, désignent un atome d'hydrogène, un

radical méthyle, un groupement nitro, amino, un atome de chlore ou de brome;

Y désigne O ou OSO_3 ;

ainsi que ses sels d'addition d'acides cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptables.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le composé de formule (I) est choisi parmi le 2,6-diamino pyridine 1-oxyde, le 2,6-diamino 4-pipéridino pyridine 1-oxyde, le 2,6-diamino 4-pipéridino 1-sulfoxy pyridine.

10 3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme d'onguent, de teinture, de crème, de pommade, de poudre, de timbre, de tampon imbibé, de solution, d'émulsion, de dispersion vésiculaire, de lotion, de gel, de spray ou de suspension anhydre ou aqueuse en vue de son application pharmaceutique.

15 4. Composition selon la revendication 3, caractérisée par le fait que le composé de formule (I) est présent dans des concentrations comprises entre 0,1 et 10% en poids par rapport au poids total de la composition.

20 5. Composition cosmétique selon la revendication 1 ou 2, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme de lotion, de gel, de savon, de shampooing, d'aérosol ou de mousse et qu'elle contient, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins un composé de formule (I) à une concentration comprise entre 0,01 et 5% en poids.

25 6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée par le fait qu'elle contient en outre des agents hydratants et des agents antiséborrhéiques.

30 7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée par le fait qu'elle contient également des agents améliorant encore l'activité des composés de formule (I) au niveau de la repousse et/ou du freinage de la chute des cheveux.

35 8. Composition selon la revendication 7, caractérisée par le fait qu'elle contient à titre d'agents améliorant encore l'activité de la repousse et/ou du freinage de la chute des cheveux, des esters d'acide nicotinique, des agents anti-inflammatoires stéroïdiens ou non-

stéroïdiens, des rétinoïdes, des agents antibactériens, des agents antagonistes du calcium, des hormones, des agents anti-androgènes, des capteurs de radicaux OH.

9. Composition selon la revendication 8, caractérisée par le fait qu'elle contient à titre de composés améliorant encore l'activité sur la repousse et/ou le freinage de la chute des cheveux, des composés choisis parmi le diazoxide, la spiroxazole, les phospholipides, les acides linoléique et linolénique, l'acide salicylique et ses dérivés, les acides hydroxycarboxyliques ou cétocarboxyliques, leurs esters, les 10 lactones et leurs sels correspondants, l'anthraline, les caroténoïdes, les acides eicosatétraïnoïque-5,8,11,14, et eicosatriynoïque-5,8,11, leurs esters et amides.

10. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée par le fait qu'elle contient également des agents tensio-actifs choisis parmi les agents tensio-actifs non-ioniques et amphotères.

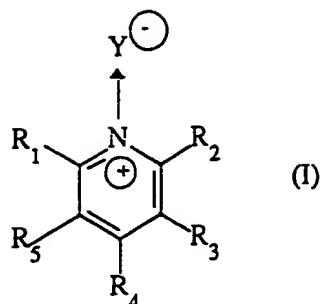
11. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée par le fait que le milieu physiologiquement acceptable est constitué par de l'eau, un mélange d'eau et d'un ou plusieurs solvant(s) organique(s) ou par un mélange de solvants organiques, les solvants organiques étant pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptables.

12. Composition selon la revendication 11, caractérisée par le fait que les solvants sont choisis parmi les alcools inférieurs en C₁-C₄, les alkyléneglycols et les alkyléthers de mono- et de dialkyléneglycol.

13. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée par le fait que le milieu physiologiquement acceptable est épaissi au moyen d'agents épaississants et/ou gélifiants et contient des agents conservateurs, des agents stabilisants, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsifiants, des filtres UV-A et UV-B, des agents antioxydants.

14. Utilisation des composés de formule générale (I) :

5



10

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Y , ont la signification indiquée dans la revendication 1 ou de leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement thérapeutique de l'alopécie, la pelade, la chute des cheveux et des dermatites desquamantes.

15

15. Procédé de traitement cosmétique des cheveux et du cuir chevelu, caractérisé par le fait que l'on applique une composition telle que définie dans l'une quelconque des revendications 5 à 13.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 92/00487

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. ⁵ A61K7/06; A61K7/48; A61K31/44; A61K31/445

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl. ⁵ A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN Vol. 14, No. 20 (C-676)(3963) 17 January 1990 & JP, A, 1261321 (BANYU PHARMACEUT CO LTD) 18 October 1989 (cited in the application) see abstract --	1-15
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN Vol. 14, No. 90 (C-691)(4033) 20 February 1990 & JP, A, 1301612 (BANYU PHARMACEUT CO LTD) 5 December 1989 (cited in the application) see abstract --	1-15
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN Vol. 14, No. 427 (C-758)(4370) 13 September 1990 & JP, A, 2164813 (SHISEIDO CO LTD) 25 June 1990 see abstract --	1-15

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "B" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
23 July 1992 (23.07.92)Date of mailing of the international search report
7 August 1992 (07.08.92)Name and mailing address of the ISA/
EUROPEAN PATENT OFFICE
Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 92/00487

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US, A, 4866067 (DI SCHIENA) 12 September 1989 (cited in the application) see the whole document --	1-15
A	US, A, 4048181 (DOUGLASS) 13 September 1977 see the whole document --	1-15
A	FR, A, 2350095 (L'OREAL) 2 December 1977 see the whole document --	1-15
A	AU, B, 522049 (VAN SCOTT ET AL.) 13 May 1982 see the whole document -----	1-15

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. FR 9200487
SA 60432

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 23/07/92

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US-A-4866067	12-09-89	None		
US-A-4048181	13-09-77	US-A- 4122084 US-A- 4122085 US-A- 4211871	24-10-78 24-10-78 08-07-80	
FR-A-2350095	02-12-77	DE-A,C 2719533 GB-A- 1573957 US-A- 4293542	24-11-77 28-08-80 06-10-81	
AU-B-522049	13-05-82	AU-A- 3241478		19-07-79

RAPP RT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale !

PCT/FR 92/00487

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

CIB 5 A61K7/06;

A61K7/48;

A61K31/44;

A61K31/445

II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée⁸

Système de classification	Symboles de classification
CIB 5	A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté

III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS¹⁰

Catégorie ⁹	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire ¹² des passages pertinents ¹³	No. des revendications visées ¹⁴
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 14, no. 20 (C-676)(3963) 17 Janvier 1990 & JP,A,1 261 321 (BANYU PHARMACEUT CO LTD) 18 Octobre 1989 cité dans la demande voir abrégé ---	1-15
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 14, no. 90 (C-691)(4033) 20 Février 1990 & JP,A,1 301 612 (BANYU PHARMACEUT CO LTD) 5 Décembre 1989 cité dans la demande voir abrégé ---	1-15
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 14, no. 427 (C-758)(4370) 13 Septembre 1990 & JP,A,2 164 813 (SHISEIDO CO LTD) 25 Juin 1990 voir abrégé ---	1-15

¹⁰ Catégories spéciales de documents cités¹¹¹¹ "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent¹² "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date¹³ "L" document pouvant poser un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)¹⁴ "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens¹⁵ "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée¹⁶ "T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention¹⁷ "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive¹⁸ "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.¹⁹ "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

IV. CERTIFICATION

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

1 23 JUILLET 1992

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

07.08.92

Administration chargée de la recherche internationale

OFFICE EUROPÉEN DES BREVETS

Signature du fonctionnaire autorisé

FISCHER J.P.

(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR LA
DEUXIÈME FEUILLE)III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS¹⁶

Catégorie ¹⁸	Identification des documents cités, ¹⁶ avec indication, si nécessaire des passages pertinents ¹⁷	(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR LA DEUXIÈME FEUILLE)	No. des revendications vistas ¹⁸
A	US,A,4 866 067 (DI SCHIENA) 12 Septembre 1989 cité dans la demande voir le document en entier ---	1-15	
A	US,A,4 048 181 (DOUGLASS) 13 Septembre 1977 voir le document en entier ---	1-15	
A	FR,A,2 350 095 (L'OREAL) 2 Décembre 1977 voir le document en entier ---	1-15	
A	AU,B,522 049 (VAN SCOTT ET AL.) 13 Mai 1982 voir le document en entier ----	1-15	

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.

FR 9200487
SA 60432

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets. 23/07/92

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)			Date de publication
US-A-4866067	12-09-89	Aucun			
US-A-4048181	13-09-77	US-A-	4122084	24-10-78	
		US-A-	4122085	24-10-78	
		US-A-	4211871	08-07-80	
FR-A-2350095	02-12-77	DE-A, C	2719533	24-11-77	
		GB-A-	1573957	28-08-80	
		US-A-	4293542	06-10-81	
AU-B-522049	13-05-82	AU-A-	3241478	19-07-79	